

登録センターに報告された中、長期有害事象  
↓  
PBSC小委員会、関連企業へセンターより同時報告  
↓  
緊急安全情報発信の可否の検討、相互協議  
↓  
可:緊急安全情報発信(学会、企業が連絡を取りながら独自に)  
現在数:2件  
↓  
否:学会:総会、ホームページにおいて適宜報告  
企業:安全情報として報告  
現在数:1件

**聖篤な有害事象発生報告 (中・長期)** NO.1

有害事象	発症年齢	性別	年齢	①-CSF投与月数	調査日 開始日	結果・処置
1 骨髄移植後発症	R-0779	男	54	300-700 μg/day 1日/週x3日/週	9-12月 11月3ヶ月	骨髄中 化学療法後、 造血機能の回復
2 急性骨髄性白血病	R-0973	女	63	300-600 μg/day 1-2日/週x3日/週	11月2ヶ月 11月2ヶ月	化学療法後、 造血機能の回復
3 乳がん	R-1283	女	42	450-600 μg/day 2日/週x3日/週	10ヶ月 11ヶ月	化学療法(ADM、CPA)

(発行日 平成15年10月31日現在)

**中長期有害事象発生率  
(2003年10月現在)**

3 / 1,370(中長期フォローアップデータ回収数) = 0.2%

Participants  
EBMT Activity Survey  
19 September 2003 / AG/BB/ase

**Deaths and hematological malignancies in stem cell donors**

The colleagues  
Questions have arisen regarding the potential risks of stem cell donation for donors and their primary care based information available. To date, reports, mainly from centers and case reports have been reported. With increasing patient age and increased donor age more data might be expected and more judgements is warranted. Of additional interest is the potential development of hematological malignancies after mobilization of the donor for stem cell harvesting. Our aim was to currently assess and have received responses to date of public in the stem cell donor in Japan.

With the EBMT survey project we have information on the potential of subsequent hematological malignancies and hematological performance throughout the years. However, we currently do not have and data relating to severe donor events. We would therefore like to ask you to fill in this brief questionnaire. It will provide valuable information on the incidence of fatal transplant and hematological malignancies in the context of stem cell donors. We ask for all those informed to complete this questionnaire in order to increase the power of confidentiality, it is essential that the questionnaire be sent directly to the AG/BB/ase. It being the general review please use the following address:

We can assure you that the individual data submitted in this form will be treated confidentially and will remain within the confines of the Activity Survey office. This is a closed office. In order to maintain the power of confidentiality, it is essential that the questionnaire be sent directly to the AG/BB/ase. It being the general review please use the following address:

**II Address: EBMT Activity Survey**  
Division of Hematology  
Kobe University  
Kobe University  
Kobe University  
650-0192 Kobe, Japan  
If sending by fax: +81 78 37 21 21 or by E mail: [bb@ebmt.org](mailto:bb@ebmt.org)  
Please do not hesitate to contact us if there is any remaining question.  
Thank you very much.  
Prof. Dr. A. Gratwohl Prof. Dr. H. Schmid Prof. Dr. J. Schanz

**Questionnaire**  
CIC: \_\_\_\_\_ Principle Investigator: \_\_\_\_\_  
Stem cell donors between 1993 and 2002: \_\_\_\_\_  
No. of deaths within 30 days of donation in your centre between 1993 and 2002: \_\_\_\_\_  
No. of donors with hematological malignancies: \_\_\_\_\_

**Severe Donor Events Connected with Allogeneic Stem Cell Donation**

Gratwohl, N. Schmitz, G. Ferreri, H. Baldomero, Y. Kodera, A. Urbano-Ispizua  
On behalf of the IAC26 accreditation office and the Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation

Hematopoietic stem cell donation is considered a safe procedure. Immediate mild short-term effects are frequent, easy to control and well described. Few long-term effects are described, donor deaths are anecdotal. Long term studies and collaborative surveys are lacking. Increasing donor age in the area of reduced intensity conditioning transplants for elderly patients might increase donor risk. Recent media attention in Japan following the report of leukemias in a stem cell donor has triggered the focus on donor aspects and this combined EBMT - JEBMT effort. In order to get accurate and up to date information, the EBMT activity survey has contacted all 338 participating teams in 39 European countries known to perform allogeneic transplants. An identical survey was conducted in Japan. Participating teams were asked to report numbers of severe adverse donor events (SAE), donor deaths and development of a hematological malignancy in donors. SAE's were defined as any unplanned hospitalization within 30 days of donation; death was defined as any death within 30 days of donation. The survey is restricted to the years 1990 to 2002. 160 teams (47% return rate) did respond, 90 (57%) of these have a regular donor follow up system and 97% are confident that they would be informed about such events. These teams performed during the same time period a total of 27 628 allogeneic HSCT (18 234, 66% bone marrow; 9 394; 34% peripheral blood transplants). There were a total of 2 deaths (both PB) and 18 SAE's (10 BM, 8 PB), corresponding to a death rate of 0.0074 and a SAE rate of 0.07%. A total number of 18 (9 BM, 9 PB) hematological malignancies in donors were observed during the same time period, corresponding to a rate of 0.07%. Donor deaths were reported in PB donors only, SAE's and appearance of hematological malignancies in both donor types. Data in Japan are still being collected. No information is available on teams not reporting. These data give us estimate on the incidence of severe donor events. They call for a co-ordinated international effort for standardized donor follow up. This is essential for accurate donor information.

**日本造血細胞移植学会例アンケート中間報告**

アンケート送付数: 378 診療科  
アンケート回収数: 188 診療科  
30日以内の死亡例: 0例  
造血器腫瘍罹患例: 3例  
BMH 2例(急性前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病)  
PBSCM 1例(急性骨髄性白血病)

平成15年度厚生労働科学研究にトケノム・再生医療研究事業

「骨髄移植を利用した効率的な造血幹細胞移植の  
適用・症例と臨床試験体制の確立に関する研究」並

## 同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査

### 統計解析報告

日本造血細胞移植学会同種PBSCT小委員会

小寺良尚

先端医療振興財団臨床情報センター

福島雅典

平成16年2月27, 28日, 東京

#### 目次

1. 目的	2
2. 解析計画	2
2.1. G-CSF投与実態の要約	2
2.2. 問題事象の発生予測に関する単変量解析	2
2.3. 問題事象の発生予測に関するロジスティック回帰解析	2
3. 解析結果	3
3.1. G-CSFの投与実態の要約	3
3.1.1. G-CSFの投与形式	3
3.1.2. G-CSFの投与日	4
3.1.3. CD34+細胞採取回数とCD34+採取日(G-CSF投与後)のバリエーション	5
3.2. 単変量解析の結果	6
3.2.1. G-CSF投与Day7の血小板数/対 移植危険因子のクロス集計表	6
3.2.2. G-CSF投与Day6~7の血小板数の最小値/対 移植危険因子のクロス集計表	7
3.2.3. 入院期間/対 移植危険因子のクロス集計表	8
3.2.4. 有害事象/対 移植危険因子のクロス集計表	9
3.2.5. ドナー体重1kgあたりのCD34細胞数/対 移植危険因子のクロス集計表	17
3.2.6. グラント/ナイトロジンの投与量と問題事象	19
3.2.7. 要約	25

3.3. ロジスティック回帰解析の結果	27
3.3.1. G-CSF投与Day7の血小板数減少	27
3.3.2. G-CSF投与Day6~7の血小板数の最小値	28
3.3.3. 入院期間の延長	29
3.3.4. 有害事象の発生	31
3.3.5. ドナー体重1kgあたりのCD34細胞数	35
3.3.6. 血小板数, CD34+細胞数に関する症候群	37
4. 要約	43
4.1. G-CSF投与実態	43
4.2. 問題事象に対するリスク因子	43
4.3. CD34+細胞採取回数不足/過剰に影響を及ぼす因子	44

#### 1. 目的

- 1) G-CSFの投与実態を要約する。
- 2) 有害事象に対する危険因子およびCD34細胞回収数に関する予測因子を探索する。

#### 2. 解析計画

##### 2.1. G-CSF投与実態の要約

G-CSFの投与実態を要約する。

ここでは、以下の項目について、G-CSF(a)・G-CSF(b)別に要約統計量を算出する。

- 1) 体重1kgあたりの1日平均投与量[ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Day}$ ]、総投与量[ $\mu\text{g}$ ]、投与日数[日]、入院期間[日]
- 2) 末梢血幹細胞採取回数[回]、投与開始後から末梢血幹細胞採取までの日数[日]
- 3) ドナー体重1kgあたりのCD34+細胞数[個]

##### 2.2. 問題事象の発生予測に関する単変量解析

問題事象と移植危険因子間の関連を個別に検討する。

ここでは、以下の問題事象に焦点をあてる：

- 1) G-CSF投与Day7の血小板減少[ $\times 104/\text{mm}^2$ ] (10未満/10以上)
- 2) G-CSF投与Day6~7の血小板数の最小値[ $\times 104/\text{mm}^2$ ] (10未満/10以上)\*1)
- 3) 入院期間[日]の延長 (10未満/10以上)
- 4) 有害事象[骨痛/倦怠感/頭痛/不眠/食欲不振/悪心/嘔吐/陣痛]の重症度 (無・軽微/中等度・重症)
- 5) CD34 [ $\times 106/\text{kg}$ ] 不足 (2未満/2以上)
- 6) CD34 [ $\times 106/\text{kg}$ ] 過剰 (9未満/9以上)

また、以下の移植危険因子に焦点をあてる：

- 1) 性別(男/女)
- 2) 年齢 [歳] (20未満/20以上30未満/30以上40未満/40以上50未満/50以上60未満/60以上)
- 3) 体重 [kg] (40未満/40以上50未満/50以上60未満/60以上70未満/70以上80未満/80以上)
- 4) G-CSF1日平均投与量\*2)

- 5) G-CSF総投与量\*2)
- 6) 合併症(有/無)
- 7) 既往歴(有/無)

\*1) 約半数の対象において、Day 7の血小板数が欠損値であったため追加した。  
 \*2) G-CSF(b)に対するG-CSF(a)の力価を考慮して、必要におうじてG-CSF(b)の投与量を1.2倍し、G-CSF(a)換算量に変換して用いた。

2.3. 発熱事象の発生予測に関するロジスティック回帰解析  
 上記の発熱事象の発生確率を応答変数、2.1節の単変量解析で各発熱事象との関連が有意となった候補危険因子を説明変数としてロジスティック回帰解析を行う。説明変数は後述法で選択する。説明変数の選択基準はWald検定において有意水準0.05以下とする。

#### 4. 結果のまとめ

##### 4.1. G-CSF投与突破:(省略)

#### 4.2. 発熱事象に対するリスク因子

- 1) G-CSF投与後Day7で血小板数が10未満に減少することを予測する統計的に有意な因子およびG-CSF投与後Day6～Day7で血小板数の最小値が10未満に減少することを予測する統計的に有意な因子は、G-CSF総投与量、年齢、G-CSFの種類が挙げられる。G-CSF総投与量が多くなるにつれて、また、年齢が高くなるにつれて、血小板減少のリスクが高くなっていった。
- 2) 入院期間が10日以上になることを予測する統計的に有意な因子は、G-CSF総投与量、合併症、年齢、体重であった。G-CSF総投与量が多くなり、合併症を有し、また、年齢が高く、体重が軽くなるにつれて、入院期間延長のリスクが高くなっていった。
- 3) 骨痛が発生することを予測する統計的に有意な因子は、体重であった。体重が増加するにつれて、骨痛発生のリスクが高くなっていった。
- 4) 倦怠感を有することを予測する統計的に有意な因子は、性別および体重であった。女性で、また、体重が減少するにつれて、倦怠感を有するリスクが高くなっていった。

- 5) 不眠となることを予測する統計的に有意な因子は、年齢および性別であった。年齢が上昇するにつれて、女性で、また、不眠となるリスクが高くなっていった。
- 6) 食欲不振となることを予測する統計的に有意な因子は、性別および体重であった。女性で、また、体重が軽いと、食欲不振となるリスクが高くなっていった。

#### 4.3. CD34+細胞採取数不足/過多に影響を及ぼす因子

ドナー1kgあたりのCD34+細胞の採取数が不足することを予測する統計的に有意な因子は、年齢およびG-CSF総投与量であった。年齢が高くなるにつれて、また、G-CSF総投与量が増加するにつれて、ドナー1kgあたりのCD34+細胞の採取数が不足する傾向にあった。  
 ドナー1kgあたりのCD34+細胞の採取数が過多となることを予測する統計的に有意な因子は、性別および年齢であった。年齢が低くなるにつれて、また、男性で、CD34+細胞の採取数が過多となる傾向にあった。

厚生労働省科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「骨髓等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録  
と臨床試験体制の確立に関する研究」班  
平成15年度第二回班会議(平成16年2月27日)

## 同種末梢血幹細胞移植レシピエント 短期調査事業からの報告

山本 一仁  
(日本造血細胞移植学会事務局、名古屋大学大学院医学系研究科)  
小寺 良尚  
(PBSCT小委員会委員長、名古屋第一赤十字病院)  
PBSCT小委員会

## 目的

- 本調査は、新しい移植治療法である同種末梢血幹細胞移植(Allo-PBSCT)実態の把握、Allo-PBSCTを施行したレシピエントにおける短期的な安全性の確認及び有害事象の発生状況の把握を目的として実施
- レシピエントのAllo-PBSCT後の中長期的な追跡調査は、従来の「日本造血細胞移植学会 全国調査」にて実施

## 調査方法

- 登録期間: 2000年4月1日~2002年3月31日 (2年間)
- 調査対象: 末梢血幹細胞を移植するレシピエント (Allo-PBSCT施行患者)
- 調査方法:
  - 日本造血細胞移植学会 ドナー登録センターに登録されたレシピエントを対象に実施
  - 登録受付後、ドナー登録センターは担当医師にレシピエント調査票を送付
  - 同種末梢血幹細胞移植の前処置化学療法から100日までの期間
  - 長期予後調査は、従来の「日本造血細胞移植学会 全国調査」にて実施
  - 必要に応じて再調査をする

## 調査項目

- 患者背景: 性別・年齢の有無、生年月日、身長・体重、尿検査、移植前PS、免疫時期、診断日、移植前病期、ドナーとの関係
- 前処置の内容
- 免疫抑制剤
- 末梢血幹細胞移植施行日
- 幹細胞の種類及び細胞数、凍結保存の有無
- G-CSFの投与
- その他の使用薬剤: 薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間
- 移植後の経過: 急性GVHDの有無及びその内容 (病期、確定診断のための生検部位、重症度、免疫時期)、転帰
- 移植後の輸血: 輸血の有無及びその内容
- 血液学的回復: 肝中球数、白血球数及び血小板数の回復日
- 臨床検査項目の推移: 白血球数及び分画(%), 赤血球数、ヘパトシテ濃度、血小板数、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、BUN、7pPT-INR、尿酸、総ビリルビン、その他の検査
- 有害事象: 有無、事象名、発現日、重症度、転帰、有害事象に対する治療 有害事象の原因(施設等)

## レシピエント短期調査票 回収数

	平成 12 年度	平成 13 年度
登録数	683	717
調査不可連絡受領数	103	81
調査票回収数	304	387
回収率*	52.4% (304/580)	60.8% (387/636)

\* 調査票回収数/(登録数-調査不可連絡受領数)  
(平成16年1月31日現在)

## レシピエント背景(1): 性別

		症例数 (%)
性別	男	387 (57.42)
	女	287 (42.58)
性別 (D→R)	男→男	197 (29.27)
	男→女	130 (19.32)
	女→男	189 (28.08)
	女→女	157 (23.33)

同一症例の2回目報告7例を除く  
平成15年3月31日回収分まで

### レシピエント背景(2):年齢

		症例数(%)
患者年齢	0-9	36 (5.35)
	10-19	76 (11.29)
	20-29	99 (14.71)
	30-39	116 (17.24)
	40-49	159 (23.63)
	50-59	146 (21.69)
	60-69	41 (6.09)
	Median	40
Range	0-68	

### レシピエント背景(3):ドナー

		症例数(%)
ドナーとの関係	同胞	584 (86.90)
	一卵性同胞	6 (0.89)
	異父・異母同胞	2 (0.30)
	他の血縁者	80 (11.90)

### レシピエント背景(4):原疾患

原疾患	症例数(%)	
	症例数	割合
AML	156(23.2)	
ALL	186(27.9)	
CML	36(5.4)	
MDS	46(6.9)	
その他血液疾患	172(25.9)	
骨髄移植前症	201(30.2)	
その他	57(8.6)	
白血病	213(32.2)	
急性骨髄性	129(19.5)	
慢性骨髄性	128(19.3)	
骨髄	128(19.3)	
リンパ腫	218(32.9)	
非何骨髄腫	218(32.9)	
他の悪性腫瘍	121(18.2)	
原発性骨髄腫	21(3.2)	
MM	129(19.5)	
その他悪性腫瘍	129(19.5)	
皮膚がん	129(19.5)	
その他悪性腫瘍	121(18.2)	

### レシピエント背景(5):前処置

移植の種類	前処置レジメン	頻度※
Conventional群 (380例)	TBI+CY+α	235例
	CY+BU+α	125例
	BU+L-PAM+α	20例
RIST群	Flu+α	178例
その他の移植群	その他のレジメン	87例

※APLAの症例は含まない

### レシピエント背景(6):GvHD予防

免疫抑制剤	頻度
MTX	11( 1.68%)
CyA	111(16.92%)
CyA+MTX	352(53.86%)
CyA+PSL±MTX	54( 8.23%)
FK506	13( 1.98%)
MTX+FK506	64( 9.76%)
MTX+FK506+スチロイド	10( 1.52%)
CyA+FK506±MTX	26( 3.96%)

### 長期フォローアップ

(2000/4/1-2002/3/31)

- 短期調査登録症例:564/681(82.8%)
- 短期調査未登録例:456/719(63.4%)
- 合計:1020/1400(72.8%)

厚生労働省科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「骨髄などを利用した造血幹細胞移植の適応・登録と臨床研究体制の確立に関する研究」第  
二小 企画 研究

平成15年度 第2回 研究発表会 (2004/2/27)

### 同種末梢血幹細胞採取における 適正な採取量に関する研究

東京都立駒込病院 造血細胞移植チーム  
山下 卓也, 奥山 英樹, 比留間 謙, 坂巻 壽

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Hematopoietic Cell  
Transplantation Team

### 背景・目的

同種造血幹細胞移植の幹細胞源として末梢血幹細胞 (PBSC) の有用性が高まりつつあるが、適切な移植細胞数に關しては必ずしも定まっているとは言えない。

CD34陽性細胞として $2\sim 4 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を下限とする施設が多いものと思われるが、 $1 \times 10^6/\text{kg}$ でも生着するという報告がある。

しかし、 $1\sim 4 \times 10^6/\text{kg}$ の範囲では必要とする採取回数が異なり、ドナーへの負担は大きく異なることが予想される。

また、移植CD34陽性細胞が多いと、GVHDの発生率が高まるという報告があるように、予後との関係があることが示唆されている。

以上の観点から、適切に必要な最少限の移植細胞数を定めることは依然として意義あると思われる。

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Hematopoietic Cell  
Transplantation Team

### 駒込病院における同種PBSCのCD34+細胞数の検討

#### 対象および方法

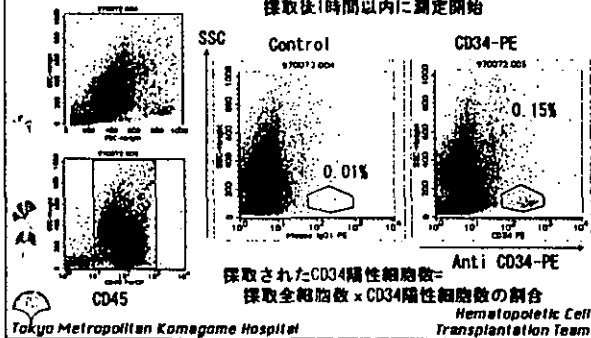
- ◆ 1996年10月～2002年11月、同種PBSCを施行された35例。
- ◆ ドナーはHLA一致の血縁者で、G-CSF  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を皮下注射と4～5日後にCobe Spectraで1～2日間PBSCを採取した。処理量は $150\sim 200 \text{ ml}/\text{kg}$ (ドナー体重)。
- ◆ CD34+細胞数は $2 \times 10^6/\text{kg}$ を目標、 $1 \times 10^6/\text{kg}$ を最少限度とすることを目安に採取した。
- ◆ ミニ移植を除く初回移植28例について以下の事項に關し、retrospectivelyに解析。  
輸注CD34陽性細胞数と移植後、血球が回復するまでに要した日数、GVHDの重症度、予後、採取回数との検討。

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Hematopoietic Cell  
Transplantation Team

### 末梢血幹細胞中のCD34陽性細胞測定法

#### 採取後1時間以内に測定開始



### 同種PBSC採取

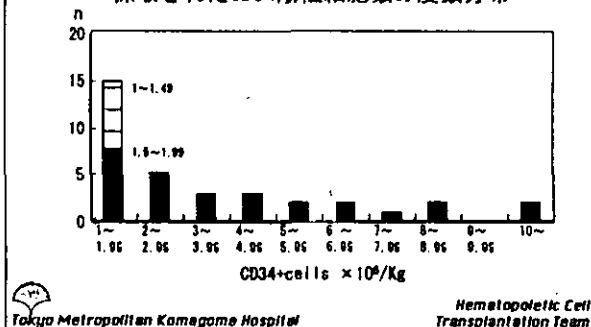
G-CSF  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  (4-5 days)  
Cobe Spectra,  $150\sim 200 \text{ mL}/\text{kg}$ 処理  
N=35

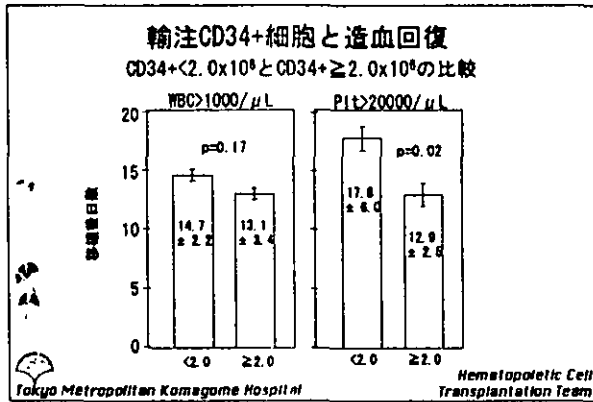
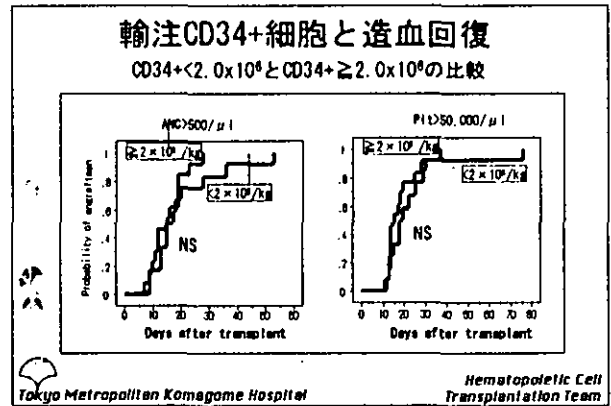
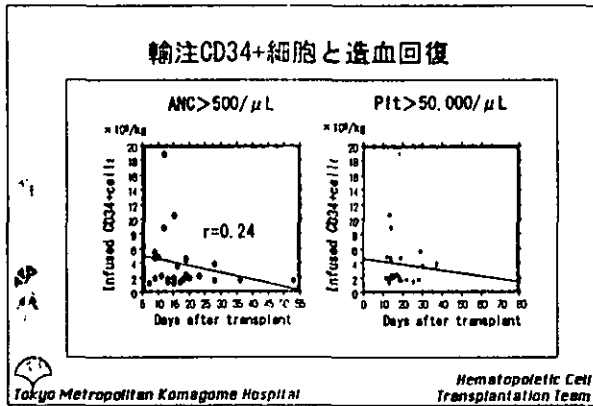
Product	$170.0 \pm 24.1 \text{ mL}$
MNC	$3.91 \pm 1.71 \times 10^{10}$
MNC/kg	$6.76 \pm 3.20 \times 10^8 / \text{kg}$
CD3+cells	$1.50 \pm 0.51 \times 10^{10}$
CD3+cells/kg	$2.57 \pm 1.07 \times 10^8 / \text{kg}$
CD34+cells	$2.46 \pm 2.31 \times 10^8$
CD34+cells/kg	$4.18 \pm 3.87 \times 10^6 / \text{kg}$

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Hematopoietic Cell  
Transplantation Team

### 採取されたCD34陽性細胞数の度数分布

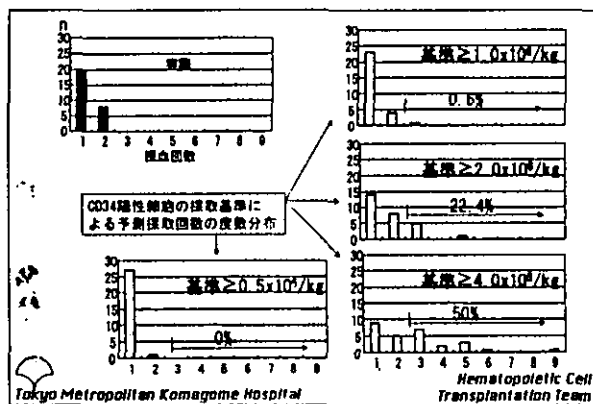




### 移植CD34+ cell < 2.0 x 10<sup>6</sup> と $\geq$ 2.0 x 10<sup>6</sup> の比較

CD34 ( $\times 10^6/kg$ )	< 2.0	$\geq$ 2.0	p
n	12	18	
生存率 (%)	66.7	62.5	0.82
再発率 (%)	36.3	31.3	0.78
aGVHD発症率 (%)	60.0	75.0	0.17
aGVHD III以上 (%)	33.3	25.0	0.63
aGVHD III以上 (%)	16.7	6.3	0.38
cGVHD発症率 (%)	44.4	33.3	0.63

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital      Hematopoietic Cell Transplantation Team



- ### 今後の研究計画概要 - さるなる調査事項
- #### CD34細胞必要量の決定に関する因子
- 採取機器・CD34測定方法
  - ドナー危険因子
    - アフェレーシス有害事象 (回数、副作用、血小板数)
    - G-CSF投与に伴う有害事象
  - 患者因子
    - 造血回復
      - 回復速度、感染性合併症、出血性合併症、輸血量
    - GVHD (T-リンパ球の増加に伴う有害事象)
      - acute GVHD発症率、重症度
      - chronic GVHD発症率、重症度
    - 再発 (T-リンパ球の減少に伴う有害事象)
      - 2-2との関連
    - 生存率
- Tokyo Metropolitan Komagome Hospital      Hematopoietic Cell Transplantation Team

### ドナー候補者にみられた染色体異常

厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・  
登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班  
平成15年度第二回研究会議  
2004年2月27日・28日  
大阪府立成人病センター 血液・化学療法科 平岡 訓

### 患者およびドナー候補者の経過

- 患者：58才、女性。
- 平成12年11月Ph+CML-CPと診断。HU+IFN-α投与開始。
- 平成14年4月IFN無効と判断、Glivec(200-300 mg/day)投与。副作用出現。
- 平成14年6月よりIFN投与再開。
- 平成15年6月骨髄染色体Ph+(19/20)。
- 平成15年9月よりGlivec再開も無効。
- 平成15年10月よりIFN再開。
- HLA一致の兄よりミニ移植を予定。
- ドナー候補者：59才、男性。
- 24才時起瘧疾。59才時腎臓癌内服治療。薬剤アレルギー(+).
- 平成13年1月および平成15年11月に、ドナーとして骨髄検査施行。多血傾向を認めるが、白血球数・分画を求めそれ以外に異常なし。
- 平成15年12月骨髄・異形成なし。染色体異常あり。提供中止。
- 末梢血PHA添加・正常範囲。Polycythemia; Hct>51% in men (Williams, Hematology)

### ドナー候補者; 検血データ

	H13年 1月24日	H15年 11月13日	H15年 12月4日
WBC	5,060	4,680	5,440
RBC	519	497	499
Hb	16.9	17.1	16.7
Hct	51.9	48.0	50.4
Platelet	26.6	23.0	23.7

59歳 男性 骨髄 46,XY,t(6;10)(q27;q22) 7/20  
46,XY 13/20



### まとめ

- 多血傾向を示す、ミニ移植ドナー候補者の骨髄細胞に、クローナルな染色体異常 t(6;10)(q27;q22) が見られた。
- 6q27 について：8p12骨髄増殖症候群の一型として、t(6;8)(q27;p12)の報告。リンパ性腫瘍細胞、卵巣癌細胞株にてtumor-suppressor genes との関連が示唆。
- 10q22 について：AML with t(10;11)(q22;q23)の報告。
- G-CSF-primed PBSC提供前に軽度の血小板増多を示したドナーが、提供後、MPDになった症例が報告されている。
- 中・高齢者でG-CSF投与予定の候補者では、より慎重な対応が必要である。



平成15年度厚生労働科学研究プログラム・再生医療研究事業  
「骨髓等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用、登録と臨床試験体制の確立に関する研究」  
第二期報告書(2004年2月28日)

### FK506をGVHD予防に用いたNIMA相補的血縁者間造血幹細胞移植に関する臨床第I-II相試験

一戸 辰夫  
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

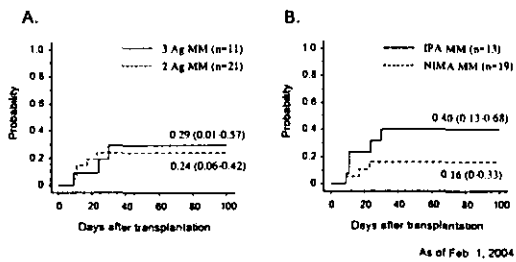
### 母子間・NIMA相補的同胞間HLA不一致移植調査

2004年1月:N=78の報告を得て調査終了。

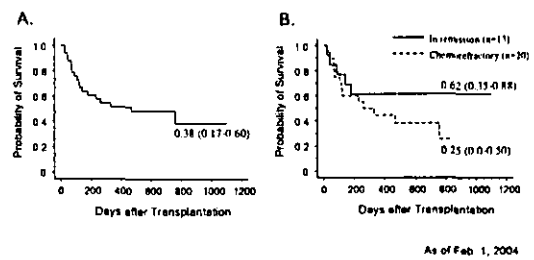
造血器腫瘍に対して  
GVH方向2,3抗原不一致のマイクロキリズム陽性ドナーから  
tacrolimusをGVHD予防に用いて実施した移植例  
の追跡調査・データクリーニングを実施(N=33)。

2004年2月1日現在13例(39%)が無病生存中  
(観察期間中央値19ヶ月、範囲9~36ヶ月)

### Grades 3-4 Acute GVHD



### Overall Survival



### NIMA相補的血縁者移植: 前向き臨床試験

対象疾患: 進行期白血病(AML, ALL, & CML)  
目的: FK506+MTXをGVHD予防に用いたHLA-2, 3抗原不一致NIMA相補的血縁者間  
T細胞非除去造血幹細胞移植の実施可能性と有効性の検討。(第I-II相試験)

主評価項目: \* 移植後100日以内死亡(第I相)  
\* 移植後1年以内死亡(第II相)

実施可能性(安全性)の基準: \* Ⅲ度以上急性GVHD ≤ 25%  
\* Day 100生存率 ≥ 70%

有効性の基準: \* 1年生存率 = 40 ± 15%

### IRB通過施設および仮登録症例数

京都大学医学部附属病院(2)	新潟県立がんセンター
浜の町病院(2)	京都府立医科大学附属病院
松下記念病院(1)	慈愛会今村病院分院
済生会前橋病院(1)	九州大学医学部附属病院
名古屋第一赤十字病院(1)	大阪市立大学医学部附属病院
	市立函館病院
	大阪府立成人病センター

### 第I相登録症例

	Diagnosis	Status	Age	Sex	PS	Conditioning
R-001	AML	REL2	15	F	0	FLU/MEL/TBI
R-002	CML	BP	14	M	0	CA/CY/TBI
R-003	AML	REL1	20	F	0	CY/TBI
R-004	AML	PIF	24	F	1	CA/CY/TBI
R-005	AML	REL2	23	M	0	CY/TBI
* R-006	ALL	REL1	24	M	1	Not done
R-007	AML	REL1	35	M	0	CY/TBI

中止基準 10-1-3(重症以上急性GVHD) 10-1-4(移植後100日以内死亡)をみたとす。試験は継続中。

### 緊急有害事象報告 (原疾患悪化による登録症例の死亡を除く)

#### 有害事象04 移植後の意識障害により人工呼吸器による呼吸管理を要した事例

11-1-3 (NCI-CTC ver 2.0でgrade 4に相当する非血液毒性) あるいは  
11-1-4 (生命に危険が及ぶか、後遺症の発生が予測される重篤な合併症) に該当する可能性が高いため、試験参加施設に文書にて通知。

髄液検査により、HHV-6 DNA  $8 \times 10^4$  copy/mlを検出。HHV-6陽性として加療され、現在は回復。

### 試験の進捗状況

2002年11月 改訂版プロトコルをリリース  
2003年2月14日 第1例目(R-001)登録。  
2003年4月 R-002登録。  
2003年10月 R-007登録。  
2003年11月 ~2004年2月 登録申請票受理件数 0

0.9名/月

### 第I相試験における プロトコル変更の提案

#### 3-1 対象疾患 に以下の項目を追加

3-1-4 化学療法にて寛解導入が困難な成人T細胞性白血病-リンパ腫。

#### 9-1 研究期間 の変更

試験登録期間を2005年3月31日まで延長。

### 試験遂行上の問題点

- ・ 成人に対する臍帯血移植の「普及」
- ・ 対象疾患の限定
- ・ マイクロキメリズム、リンパ球クロスマッチなどの特殊検査の必要性

### 今後の展望

HLAミスマッチ移植各プロトコルを横断するプロジェクトとして・・・

- ・ HLA不一致造血幹細胞移植における抗HLA抗体の意義の検討 (蛍光ビーズ法による移植後抗HLA抗体の定期的モニタリングを計画中@HLA研究所)
- ・ HLA不一致造血幹細胞移植におけるKIR haplotype/ligand適合性やCGP多型の意義の検討(施設横断的な遺伝子解析研究の枠組みの構築が必要)

「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」班

## HLA haploidentical ミニ移植

大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学 小川啓哉

### 対象

予後不良造血器腫瘍であって、血縁者にHLA1抗原不適合までのドナーが存在せず、骨髄バンクにHLA適合ドナーが存在しないか、存在しても、時間的余裕がない症例。

以下のいずれかの理由により、通常の myeloablative な前処置を行えない患者

1. 40歳から60歳(35-39歳はoptional)
2. 通常の骨髄破壊的前処置に耐えられないと判断される合併症を有する。

### 移植前処置とGVHD予防

- 前処置： Flu+BU+ATG
- GVHD予防： FK506+mPSL(1mg/kg)
- Stem cell source： G-CSF mobilized PBSC
- Graft manipulation： なし

### 初回回移植

AML	CR2, CR3	4	非寛解期(10)
PhALL	CR1	2	
CML	CP2	1	
atypical CML	CP	1	
ATL (acute)	Re	1	
MDS	RAEB	1	
MDS	overl	3	
myeloid/NK leukemia	PIF <sup>1</sup>	1	
NHL	RR	4	
18			

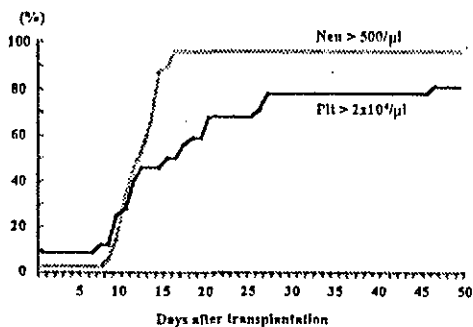
### 再移植 (のべ移植回数)

(AML, CML, MDS, AMsL <sup>2</sup> , PhALL, CMML, myeloid/NK)	同種移植後再発	10	PIF <sup>1</sup> : primary induction failure
(AML, ALL, CMML, MDS)	拒絶	4	AMsL <sup>2</sup> : acute mixed lineage leukemia
14			

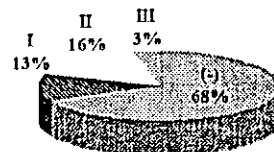
GVHD方向	HVG方向 不適合抗原数				total
	0	1	2	3	
2抗原不適合	0	2	14	3	19
3抗原不適合	0	0	5	8	13

(NJMA相補同胞6例を含む)

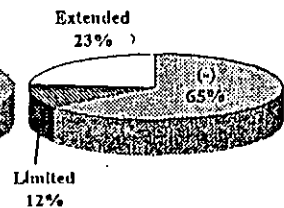
### 白血球及び血小板の生着



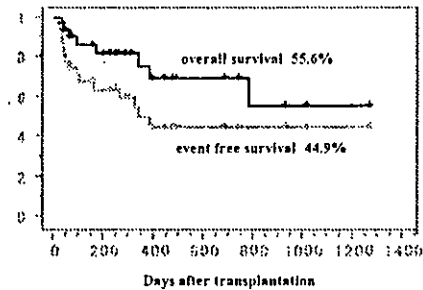
### acute GVHD (n=31)



### chronic GVHD (n=17)



(GVH方向) HLA 2-3抗原不適合血縁ドナーからの  
HLA-haploidentical minitransplantation  
(全移植例 n=32)



難治性造血器腫瘍に対する骨髄非破壊的前処置を  
用いたHLA (GVH方向) 血清2, 3抗原不適合血縁者間  
(T細胞非除去) 同種末梢血幹細胞移植療法

臨床第 I / II 相試験

試験実施計画書 (初)

対象疾患

1. 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病  
病期：第2寛解期以降の寛解期、初回寛解導入不能、再発（移植後再発を含む）、Ph1(+)白血病(病期問わず)
2. 慢性骨髄性白血病  
病期：第2慢性期以降の慢性期、移行期および急性期（移植後再発を含む）
3. 骨髄異形成症候群 (CMMLを含む)  
IPSS (International Prognostic Factor Scoring System) にて Intermediate- II または high に分類される症例、または寛解後の再発（移植後を含む）
4. 慢性リンパ腫 (組織型種かく規定)  
初回治療(第1種型目)でPRに達しない症例、第1再発後の第1種型目の救療療法でPRに達しない症例、第2再発後の症例

レシピエントの適格条件 (主なものを抜粋)

1. 年齢：35歳以上60歳以下 (再移植症例は15歳以上60歳以下)
2. HLA-A, B, DR 血清型一致またはGVH方向1抗原不一致の血縁ドナーを有さない症例
3. 骨髄バンク (JMDF) においてHLA-A, B, DR 血清型一致かつ遺伝子型でHLA-A, B, DRB1 の不一致が1座以内の非血縁ドナーを有さないか、病勢が強く早期の移植が必要と考えられる症例
4. 血縁(兄弟、親または子)にHLA haplotype の一致したHLA血清2,3抗原不適合ドナーを有する症例
5. 非寛解期症例では、登録時の骨髄中の芽球が30%以下
6. Performance status が、0または1の症例
7. 心、肺、肝、腎臓に重篤な障害がなく、以下の条件を満たす症例  
心エコーにてEF50%以上  
酸素非投与下でのSpO2が95%以上  
血清T-Bil 2.0mg/dl以下かつAST値が施設基準値上限の2.5倍以下  
血清クレアチニン値が1.5mg/dl以下
8. NIPA不適合ドナーおよびUNMA不適合ドナーでマイクロキメリズムが証明されないドナーからの移植も登録可能

試験の目的

1. 主要評価項目

- 1) 第 相試験では、移植後42日以内の同種移植片生着率 (ドナー由来細胞90%以上) をprimary endpointとする
- 2) 第 相試験では、GVHD予防効果 (Grade2以上のGVHD) をprimary endpointとする

2. 副次的評価項目

- 1) 慢性GVHDの頻度と重症度
- 2) 移植後1年の時点での生存率
- 3) 移植後1年の時点での無病生存率
- 4) 移植後1年以内の治療関連死

厚生科学研究補助金(厚生科学研究とトゲノム・再生医療等研究事業)  
「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」(小寺良尚院長)  
平成18年2月27-28日東京慈恵会医科大学

## HLA2、3抗原不一致血縁者間 同種造血幹細胞移植に関する研究

～CD34陽性細胞純化法を用いたHLA2、3抗原不一致  
血縁者ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の安全性  
及び有効性の検討～

国家公務員共済組合連合会  
虎の門病院・血液科  
谷口 修一

## 【対象疾患】

以下の何れかの疾患を有する患者。

- 1)急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病  
初回あるいは再発後の寛解導入不応例
- 2)慢性骨髄性白血病  
移行期例、または急性転化例

### 移植前処置

Day	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabine 30mg/m <sup>2</sup>					↓	↓	↓	↓	↓		
Thiotepa 5 mg/kgx2					↓	↓					
Thymoglobulin 2.5mg/kg							↓	↓	↓	↓	
TBI 12Gy	(↓)	(↓)	↓	↓	ないし6分割						

### 評価項目

- 1.主要評価項目(primary endpoint)  
移植後35日以内の生着率
- 2.副次的評価項目
  - 1)急性GVHDの発症頻度および程度
  - 2)前処置関連毒性
  - 3)感染症発症頻度と起炎菌
  - 4)移植後100日時点での生存率、無病生存率、  
非再発死亡率
  - 5)移植後100日時点での原疾患の再発または増悪
  - 6)移植後100日時点での染色体キメリズム
  - 7)有害事象

## 【目標症例数】

# 19例

## 【参加施設】

国立がんセンター中央病院	虎の門病院血液科
東京都立駒込病院血液内科	慶應大学血液感染リウマチ科
東京医科歯科大学小児科	富山県立中央病院内科
名古屋第一赤病院第4内科	九州がんセンター小児科
大阪府立母子センター小児内科	
九州大学第一内科	北九州市立医療センター内科
浜の町病院血液病科	原三信病院血液内科

## 研究の目的

HLA2～3座不一致血縁ドナーからのCD34陽性細胞  
選択的移植の安全性と有効性を検討する。

## 症例と方法

クリニマックスでCD34分離を行った血縁HLA2座不  
一致血縁ドナーからの同種移植症例21例を対象とした。

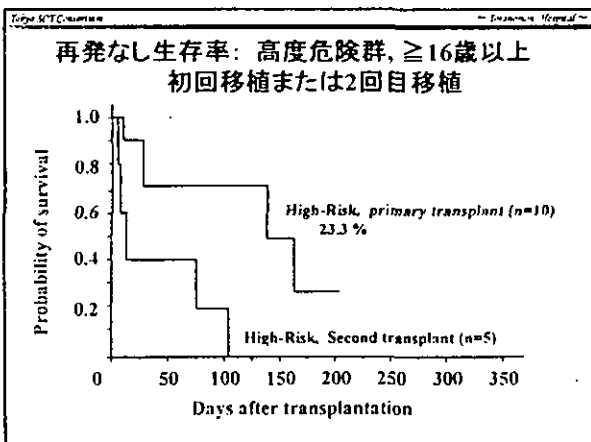
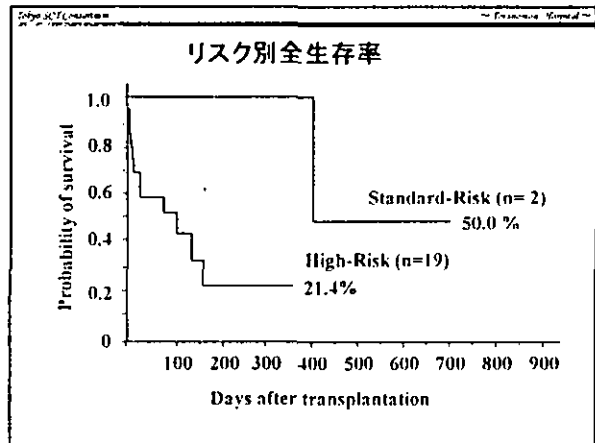
参加医療機関の医療記録を用い、計画書に従いデー  
ター収集を行い、統計学的な解析を行った。

Topo SCT Counters ~ Transfusion Hospital ~

### Patient Characteristics

Number of Pts	21
Age (median, range)	44 : 7~69
Sex (male/female)	16 / 5
<b>Diseases</b>	
AML	12 (57 %)
MDS	4 (19 %)
ALL	3 (14 %)
MIM	1 ( 5 %)
AA	1 ( 5 %)
<b>Disease Status</b>	
Standard-Risk*	2 (10 %)
High-Risk**	19 (90 %)
<b>No of transplant</b>	
primary	12 (57 %)
second	7 (33 %)

\* Standard-risk : ALL/CR1, MDS/RAEB  
 \*\* High-risk : AML/CR2, relapse, primary induction failure, rejection from primary transplant



Topo SCT Counters ~ Transfusion Hospital ~

### 感染症

No of cumulative patients (active Dx before Tx, cause of death)	< day 28	day 28 ~ day 100	> day 100
	<b>Bacterial infection:</b>		
Sepsis	7 (3:2)	3 (0:0)	0
pneumonia	3 (2:0)	0	0
<b>Fungal infections</b>			
	5 (0:2)	2 (0:0)	2 (0:1)
<b>Viral infections</b>			
CMV	1 (0:0)	0	0
EBV	0	1 (0:0)	0
VZV	0	0	2 (0:0)
viral encephalitis	1 (1:1)	0	0
CMV Ag	2	8	1

Topo SCT Counters ~ Transfusion Hospital ~

### CD34 selection by using CliniMACS system

	CD34+ cells (n=21) (x10 <sup>6</sup> /kg)	CD3+ Cells (n=17) (x10 <sup>6</sup> /kg)	log T cell depletion (n= 7)	CD34+ Recovery (n=14) (%)
CD34selection (PBSC, n=21)	6.83 (1.6-14.9)	2.80 (2.00-9.00)	4.45 (3.79-5.93)	64.05 (30.03-100.00)
T-cell added-back (n=3)		3.00 (2.0-1.070)		

- Topo SCT Counters ~ Transfusion Hospital ~
- ### HLA不一致移植の選択
- CD34 positive cell selection
  - Feto-maternal tolerance
  - Intense GVHD prophylaxis using FK506 and mPSL
  - Campath-1H
  - CBT

## 強皮症に対する造血幹細胞移植療法に関する研究

小池 隆夫（北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科・教授）

### 研究要旨

既存の治療に抵抗を示す難治性自己免疫疾患、特に全身性硬化症（強皮症）患者を対象として磁気細胞分離システムにより純化した自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植を超大量免疫抑制療法について行うことで、従来の治療法に抵抗性の症例に対する本治療法の有効性ならびに安全性を検討し、本邦におけるその標準的方法を確立することを目的とした。同時に免疫学的な解析を行うことにより難治性自己免疫疾患の病態への本治療法の作用機序を解析した。現在までに全身性強皮症患者 5 例に対して自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法を施行し、うち 3 例は移植後約 3 年まで経過を観察中である。移植後比較的早期より皮膚硬化は改善し、この効果は上記 3 例で観察期間中持続性であった。血清学的検査所見、末梢血リンパ球亜分画およびサイトカイン遺伝子発現レベルの変動は皮膚症状の改善と平行せず、本療法は単純な免疫系のリセットिंगではない、より複雑な病態修飾作用を有すると推測された。今後症例の蓄積による治療の標準化が望まれるとともに、本治療法の病態への作用機序の更なる解析と、より長期の予後の評価が必要である。

### 1. 研究目的

自己免疫疾患は自己反応性リンパ球クローンや自己抗体が発症に関与する疾患と考えられ、現時点において根治的治療法は確立されていない。副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤による免疫抑制療法が現在の治療の主体であるが、治療に抵抗を示す難治例も少なからず存在し、このような例は生命予後ならびに社会的予後も極めて不良である。こうした難治性症例を対象として自己反応性リンパ球クローンの除去を目的に、造血幹細胞移植併用超大量免疫抑制療法が近年欧米の一部の施設で実施され、その有効性が評価されつつある。しかしその作用機序解明や標準的実施法の確立は未だ途上であり、また本邦における系統的な研究はなされていない。本研究では難治性自己免疫疾患に対する自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法の有効性、安全性を検討し、また治療過程における免疫学的基礎データを蓄積し、難治性自己免疫疾患への作用機構を解明し臨床試験の実施に資することを目的とした。

### 2. 研究方法

(1) 対象症例: 副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を含む既存の治療法に抵抗性の自己免疫疾患患者、特に全身性強皮症を対象として本治療法を実施した。適応判定に際しては 60 歳以上、高度の心不全、不

整脈、腎障害等を有する症例等は除外した。また事前に十分なインフォームドコンセントを行い同意が得られ、かつ当院倫理委員会及び適応判定委員会の承認した症例を対象とした。

当科で適応となった症例は現在まで 5 例である。いずれも治療開始時点で発症 3 年以内で高度の皮膚硬化を認め、ステロイド、d-ペニシラミンを含む種々の治療歴を有していた。

(2) 治療法: Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 単独もしくは、Cyclophosphamide (CPA) 2 g/m<sup>2</sup> x 2 日間投与後 G-CSF 併用で末梢血中へ血液幹細胞を動員、採取し、磁気細胞分離システム (AM9802) を用いて CD34 positive selection を行い純化し、また未純化 back up 用細胞を別に確保し凍結保存した。移植前処置は CPA 200 mg/kg を 4 日間投与とし、その後純化凍結保存しておいた自己末梢血 CD34 陽性細胞を輸注した。G-CSF 投与を併用し造血能の回復を促すとともに、化学療法における各種の標準的補助療法を行った。

(3) 免疫学的検討: 治療過程における各種自己抗体価の変動を測定するとともに、末梢血リンパ球サブセットおよびサイトカイン産生能の変化を FACS により解析した。また末梢血単核細胞を材料に cDNA アレイ法による解析を行い、治療過程における免疫・炎症関連分子の変動を観察した。

### 3. 研究結果

(1) **臨床症状:**平成14年までに3症例につき移植療法を実施し、また平成15年から本年にかけてさらに2例に本治療法を実施した。化学療法期間中の一過性感染症以外はともに大きな合併症をきたさなかった。皮膚所見については、初期の3症例はともに modified Rodnan total thickness skin score (mRodnan TSS)で25%以上の改善を認め、modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ)についても一時的に全身状態の悪化した症例3を除いて著明な改善を認めた。さらに最長36ヶ月間(平均32ヶ月)の経過観察でも皮膚症状の改善は持続している。症例4は観察期間が短いものの同様に改善傾向を示している。これらの症例については、呼吸機能、腎機能は移植後一過性に低下し、いずれも移植後約12ヶ月の時点で移植前値に回復した。

(2) **安全性に関する検討:**全症例で十分量のCD34陽性細胞が採取され、移植後の造血能回復は速やかであった。移植後、全症例でサイトメガロウイルス抗原血症を認め、ガンシクロビルによる加療を行った。症例2については、移植後に血球貪食症候群の合併を認めた。症例3については、移植後、出血性膀胱炎、心膜炎等の合併症を呈し、長期入院加療を要した。現在はいずれの症例も外来通院中であり、定期的全身精査で重篤な異常を認めていない。

(3) **免疫学的検討:**血清学的検査では、ガンマグロブリン値、抗核抗体、抗TOP2- $\beta$ 抗体等は低下例もみられたが、一定の傾向を認めず皮膚病変の改善と相関しなかった。免疫学的にはCD56<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>分画の回復は比較的速やかであったが、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比は移植後長期にわたり低値を示した。cDNAアレイ法による末梢血単核球における炎症、免疫関連遺伝子発現の検討では移植後、IL-1 $\beta$ 、IL-12 p35、IL-15R $\alpha$ 、MCP-3、TACE、Dbl、TNF $\alpha$ 、TGF $\beta$ 等の変化が認められ、現在さらに解析中である。

### 4. 考察

強皮症に対する造血幹細胞移植併用超大量免疫抑制療法の適応症例は1997年のTyndallらの報告が最初であり、2000年のEBMT/EULAR (European League Against Rheumatism and European Group for Blood and Marrow Transplantation)の報告によれば、約70%の症例でskin scoreで25%以上の改善が認められている。しかし皮膚病変への効果に比して臓器合併症への効果は評価が確立していない。また、強皮症においては治療関連死が17%だったとする早期の報告があり、安全かつ有効な実施のための適応基準と移植前処置等はさらに十分な検討が必要である。

本治療法が自己免疫疾患の病態改善をもたらす機序は当初、超大量免疫抑制療法による免疫システム破壊と再構築と推測されていた。しかし当科強皮症症例における自己抗体価の変動、FACS、cDNAアレイ法を用いた今回の評価では、著明な臨床病態改善が得られているにも拘らず、上記の検査所見は正常化に至っておらず、自己反応性リンパ球クローンの除去は病態改善には必須ではないと考えられた。本治療法はリンパ球活性化の背景となる抗原提示細胞や皮膚局所における線維芽細胞の機能等にも直接影響する可能性があり、より複雑な作用機構が推測された。cDNAアレイ法では前述のいくつかの免疫応答関連分子の変動が観察され、強皮症の病態との関連を解析中である。

今後これらをもとに本治療法が強皮症の病態に及ぼす影響をさらに解明し、有効性ならびに安全性の検討とあわせ、本邦における難治性自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植療法がより標準化されることが期待される。

### 5. 結論

全身性強皮症5症例に自家末梢血純化CD34陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法を施行した。いずれの例でも短期的に皮膚所見の改善を認め、うち3症例は皮膚所見改善の約3年に及ぶ持続を認めている。一方で各種治療合併症も存在し、臓器合併症への効果や長期予後がまだ明らかでないため、本療法の適用は引き続き慎重に検討されるべきである。今後症例の蓄積と適応除外基準、移植方法のさらなる適性化が必要であり、さらなる病態の解明と臨床試験を含む検討が望まれる。



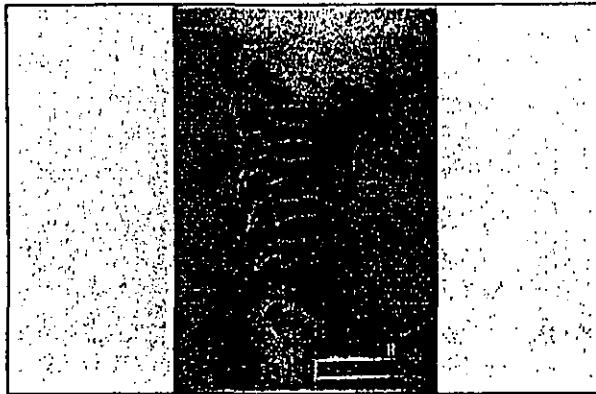
厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療研究事業  
 「青銅病を用いた効果的広域血漿置換法の適用・評価と臨床実践経緯の調査に関する研究」第1期 (2004, Pch-27-28; 東京葛西医大)

平成15年度第二回研究会議

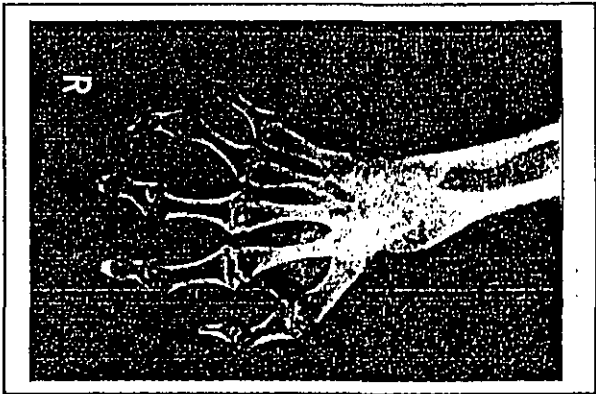
IV. 経路治療とその適正運用  
 6. 若年性関節リウマチに対する auto-SCT のその後の経過  
 (大阪府立母子保健総合医療センター, 河 敬世)

若年性関節リウマチ (juvenile rheumatoid arthritis, JRA)  
 または若年性慢性関節炎 (juvenile chronic arthritis, JCA)  
 現在は, JIA (juvenile idiopathic arthritis)

- 小児の自己免疫疾患のなかで最も頻度が高い
- 発生頻度は10万人あたり5-18人?
- 3つの病型 (少関節型 > 多関節型 > 全身型)
- 3-8%の死亡率 (心不全, 肝不全, 腎不全, 感染症など)
- 10-20%で著しいQOLの低下 (修学・就職に支障)  
 (関節機能障害, 視力障害, 低身長, 車椅子生活など)



Case 2



Case 3

**A Criteria of Auto-SCT for JRA**

**Inclusion**

- failure to respond to high dose MTX(1mg/kg/wk)
- steroid dependency(>0.3mg/kg/day)
- failure to respond to at least 2 DMARDs

**Exclusion**

- cardio respiratory insufficiency
- chronic active infection such as EBV, CMV, toxoplasmosis
- poor control or poor compliance

**Outcome**

	RS	SSc	RA	JCA	SLE	HEM
TRM	6	6	1	5	7	3
too early	-	3	-	2	2	1
no response	21	4	20	3	-	5
stable	31	1	4	-	-	4
better then relapse	6	16	36	11	15	5
sustained improved	49	32	8	26	29	8
<b>total</b>	<b>133</b>	<b>66</b>	<b>70</b>	<b>50</b>	<b>54</b>	<b>26</b>

表5 幹細胞移植を施行したJIA4例のまとめ(白紙例)

	症例1	症例2	症例3	症例4
system form	systemic	systemic	systemic	systemic
ANA/RA	-/-	-/-	-/-	+/+
age at SCT	①2y11m / ②4y4m	3y3m	2y9m	7y9m
stem cell source	①auto PBMC(CD34+) ②unrelated CBSC	auto PBSC (CD34+)	auto PBSC (CD34+)	auto PBSC (CD34+)
CD34(10 <sup>5</sup> )CD3(10 <sup>6</sup> ) (kg)	①1.5/0.4	7.1/6.5	9.4/4.0	9.2/0.9
conditioning	①CY+ATG ②TBI+TEPA+Flu	VP16/TEPA/ATG	VP16/TEPA/ATG	VP16/LPAM/Flu
outcome	①NR / ②death (46d)	CR (3y5m)	VGPR (3y1m)	NR (2y3m)
① first SCT, ② second SCT				

<症例> 3y (M), JRA

<主訴> 発熱、発疹、関節痛

<家族歴・既往歴> n.p.

・新生児時期から全身のジンマシン様発疹  
 ・生後1か月時にWBC 16,000/ $\mu$ l, CRP 2.2mg/dl  
 ・生後4か月頃から発熱を繰り返す  
 ・1歳4か月時に虹彩炎、両膝関節痛  
 ・ステロイド高用量、パルス、MTX、CsA、CPM、NSAID etcでコントロール不可

(将来的にWheelchair, osteoporosis, 失明etcに至る可能性大)

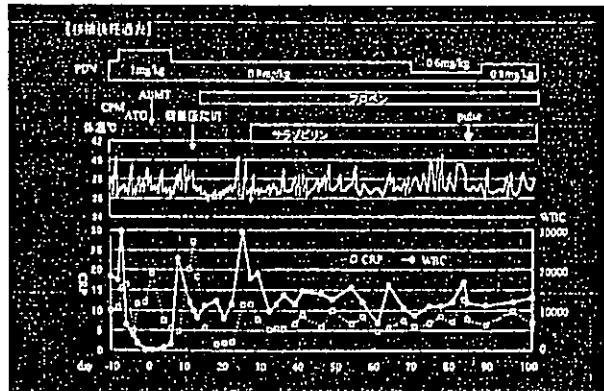
CD34陽性細胞移植 (3y, JRA)

・3歳時 (身長-3.5SD, 体重-2.8SD)

・自家骨髄採取 (580ml採取後、CD34 positive selection)  
 CD34陽性細胞  $1.5 \times 10^5$ /kg  
 CD3陽性細胞  $3.9 \times 10^5$ /kg

・前処置: day-9~-6, CPM 50mg/kg/day  $\times$  4  
 day-5~-2, ATG 10mg/kg/day  $\times$  4  
 (メチルプレドニン 20mg/kg/day  $\times$  4)

・造血回復: WBC > 1000 day 6, ANC > 500 day 4  
 RBC 精血なし  
 Plt 5万以下に低下せず



乳児期発症自己炎症性疾患  
 Infantile onset autoinflammatory diseases

・生後3ヶ月以内に発症する、反復する発熱、皮疹、関節症状などを主症状とする慢性炎症疾患の一群で、自己抗体や抗原特異的T細胞の関与が否定的。

原因不明の発熱を反復する疾患

・ Familial Mediterranean fever, Hyper-IgD syndrome, CINCA症候群, Muckle-Wells syndrome, TRAPSなど。

<炎症反応やアポトーシス、代謝異常に関与する遺伝子の異常、Activation-induced cell death機構の異常>

Case 2

症例: JRA systemic type, 13歳, 女児

家族歴: 両親が健康

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 5歳時に発熱、関節痛にて発症。近医にてアスピリン、MTXにて治療されるも再燃を繰り返していた。アグロプリンも無効であった。1996年当センターへ紹介され、プレドニン、mPSL、パルス、CsA等で治療開始するも再燃を繰り返し、ステロイドによる骨粗鬆症悪化し、入院となった。

現症: 半月様頰紅、中心性肥満著明。頸椎圧迫骨折のため臥床の状態。前歯の変形、拘縮認めず。

**CD34 positive selection PBSCT In Case 2**

**Priming**  
VP16 (2g/m<sup>2</sup>) + G-CSF (5 μg/kg)

**Preconditioning**

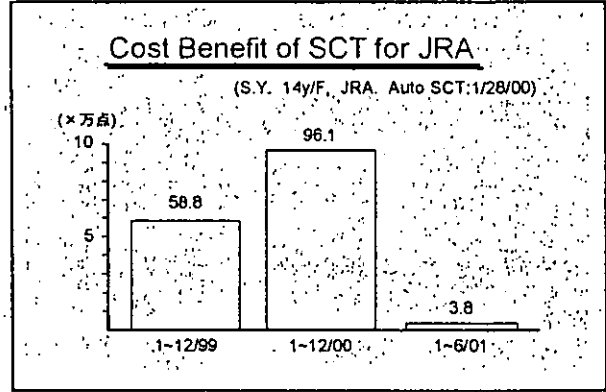
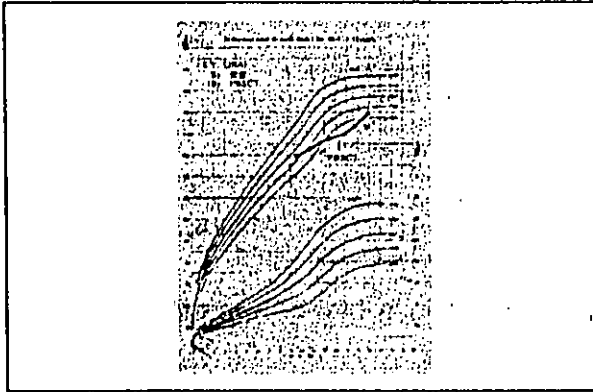
day	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
VP16 (500mg/m <sup>2</sup> /day)	○	○	○	○							
TEPA (300mg/m <sup>2</sup> )					○						
ATO (10mg/kg/day)						○	○	○	○	○	★

**Stem cell source : PBSC**

CD34+cells	7.14 × 10 <sup>6</sup> /kg
CD3+cells	6.74 × 10 <sup>6</sup> /kg

**SCT前段の評価**

		症例 1	症例 2
CRP	SCT前	163	26.5
	SCT後	14.0	0.3
ESR	SCT前	45mm (1hr)	50mm (1hr)
	SCT後	41mm (1hr)	15mm (1hr)
CD48	SCT前	1.05	0.92
	SCT後	1.13	0.18



**Case 2 のその後**

- JRA, systemic type (13y, F)
- 移植日: 2000年1月28日 (CD34 ASCT)
- 2000年12月21日~ 10日間発熱 (pred, 10mg/d) (2001年10月から生理)
- 2001年12月25日~ MAS-1, 8日間発熱 (pred + VP-16)
- 2002年12月12日~ MAS-2, 10日間発熱 (pred + VP-16)
- 2004年1月5日~ MAS-3, 14日間発熱 (pred + VP-16) (WBC 29,000/μl, CRP 39mg/dl, フェリチン13,240ng/ml)

**難治性JRAの自家SCTのまとめ**

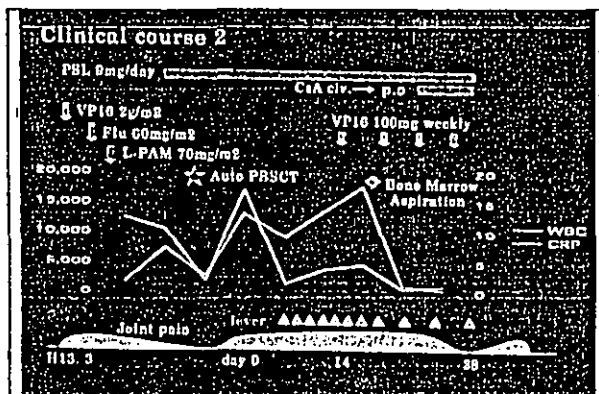
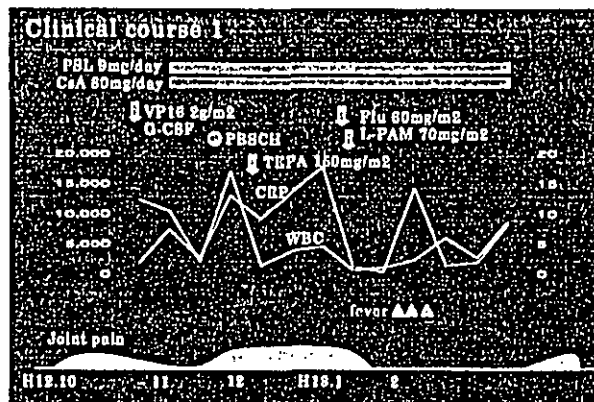
	Case 13y/M	Case 2, 13y/F	Case 3, 21y/F
病型	全身型	全身型	全身型/全身型
発症時期	生後1ヶ月	5歳	7歳
移植時の状態	発熱, 皮疹, 関節炎, 血小板減少	発熱, 全身性赤痢, 血小板減少	発熱, 全身性赤痢, 血小板減少
移植前薬物の投与	pred (COMB) 18x10mg	pred (COMB) 7x10mg	pred (COMB) 8x10mg
移植量	1.1 × 10 <sup>6</sup> CD34+ cells/kg	1.1 × 10 <sup>6</sup> CD34+ cells/kg	Case 2と同じ
移植後の経過	Day 8 WBC 1000/μl, Day 14 PLT 57/μl	Day 11 Day 14 77日下にならず	Day 12 Day 14
結果	寛治 (なし)	寛治 (完全寛治>10ヶ月)	寛治 (部分寛治>6ヶ月)

症例) M.H. 7歳、女児

現病歴) 平成7年(2歳3ヶ月)9月、発熱、発疹、胸水、心臓液貯留で発症した全身型JRA(後に多関節型に移行)。NSAIDs、プレドニン、MTX、CaAで治療されるが、プレドニンの減量に伴い再燃を繰り返していた。長期的ステロイド投与による両眼の白内障、骨粗鬆症、低身長があり、ステロイドからの離脱のため自家移植を目的で当センター紹介となった。

現症) 身長99.1cm(-3SD以下)、体重28.3kg(年齢相当)。中心性肥満、Buffalo humpを認める。全身状態良好、心音、呼吸音清明、肝脾腫を認めない。両手指PIP関節の腫脹を認める。両眼白内障あり。(平成11年10月右白内障手術)骨密度(BXA L2-L4)0.591g/cm<sup>2</sup>、PIP関節、股関節、膝関節に骨粗鬆症あり

入院時検査所見)  
 WBC 12,700/dl Hb 12.7g/dl Plt 51.1×10<sup>4</sup>/dl  
 CRP 1.8mg/dl DSR 60/92 Ferritin 23.9ug/ml  
 抗核抗体(-) RA(-)



Case 4 のその後

- JRA systemic type, RA+, (8y, F)
- 移植日: 2001年3月19日 (CD34 ASCT)  
 pred 9mg/日まで減量して退院(身長101cm)
- 2001年12月6日~ pred 15mg/日に増量(発熱、関節痛)
- 2002年1月16日~ FM-1 (Flv 30mg/m<sup>2</sup> x 2, Mel 70mg/m<sup>2</sup> x 1)  
 pred 7.5 mg/日に減量 (CaA 80mg/日, MTX 7.5mg/日)
- 2002年5月13日~ FM-2 (pred 5mg/日に減量)
- 2003年4月18日~ FM-3 (pred 4mg/日)
- 2003年11月20日~ pred off
- 2004年1月、10y8m, 身長118cm (-3.5 SD), 初潮+

<まとめ>

JIA (juvenile idiopathic arthritis) には heterogeneity がみられる。

- 免疫抑制を強化すれば、多くの自己免疫疾患ならびに自己炎症性疾患で、症状の改善が期待される (reset 説を支持)。
- 重篤な免疫障害、臓器障害、運動機能障害、視力障害などをきたす前に、積極的な治療介入が必要である。
- Treatment Related Mortality (TRM) が、RIST法により自家移植と同等になれば、自己免疫疾患の根治的治療法として同種移植の適応が現実化するものと思われる。